



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : A61K 7/48	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/16739 (43) Date de publication internationale: 30 mars 2000 (30.03.00)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/02230</p> <p>(22) Date de dépôt international: 20 septembre 1999 (20.09.99)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 98/11810 22 septembre 1998 (22.09.98) FR</p> <p>(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): BRETON, Lionel [FR/FR]; 14, rue de Satory, F-78000 Versailles (FR); PINEAU, Nathalie [FR/FR]; 19, rue du Bas des Sables, F-86000 Poitiers (FR). BENECHIE, Emile [FR/FR]; Bâtiment 2, 160, avenue du Général Leclerc, F-91190 Gif (FR). LI, Martine [FR/FR]; 26ter, avenue du Plessis, F-92350 Le Plessis Robinson (FR). PICOT, Françoise [FR/FR]; 50, rue de Dampierre, F-78460 Chevreuse (FR). POTIER, Pierre [FR/FR]; 14, avenue de Breteuil, F-75007 Paris (FR).</p> <p>(74) Mandataire: TEZIER HERMAN, Béatrice; L'Oréal/D.P.I., 6, rue Bertrand Sincholle, F-92585 Clichy Cedex (FR).</p>	<p>(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.</i></p>	
<p>(54) Title: USE OF AT LEAST A 10-HYDROXY-2- DECENOIC ACID DERIVATIVE IN A COMPOSITION FOR PROMOTING SKIN SCALING</p> <p>(54) Titre: UTILISATION D'AU MOINS UN DERIVE DE L'ACIDE 10-HYDROXY-2-DECENOIQUE DANS UNE COMPOSITION DESTINEE A FAVORISER LA DESQUAMATION DE LA PEAU</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns the use in a composition of an efficient amount of at least a 10-hydroxy-2-decenoic acid derivative, the derivative or composition being designed to promote skin scaling and/or stimulate epidermal turnover and/or fight against skin ageing. The invention also concerns compositions for promoting skin scaling and/or stimulating epidermal turnover and hence for fighting against intrinsic and/or extrinsic skin ageing, and a non-therapeutic skin treatment method for promoting skin scaling and/or fighting against skin ageing.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>L'invention concerne l'utilisation dans une composition, d'une quantité efficace d'au moins un dérivé de l'acide 10-hydroxy-2-décénoïque, le dérivé ou la composition étant destinés à favoriser la desquamation de la peau et/ou stimuler le renouvellement épidermique et/ou lutter contre le vieillissement de la peau. Elle se rapporte aussi à des compositions pour favoriser la desquamation de la peau et/ou stimuler le renouvellement épidermique et donc lutter contre le vieillissement cutané intrinsèque et/ou extrinsèque, ainsi qu'à un procédé de traitement non thérapeutique de la peau destiné à favoriser la desquamation et/ou lutter contre le vieillissement de la peau.</p>		

BEST AVAILABLE COPY

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce			TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun			PL	Pologne		
CN	Chine	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
EE	Estonie	LR	Libéria	SG	Singapour		

UTILISATION D'AU MOINS UN DERIVE DE L'ACIDE 10-HYDROXY-2-DECENOIQUE DANS UNE COMPOSITION DESTINEE A FAVORISER LA DESQUAMATION DE LA PEAU

5 L'invention concerne l'utilisation dans une composition, d'une quantité efficace d'au moins un dérivé de l'acide 10-hydroxy-2-décénoïque, le dérivé ou la composition étant destinés à favoriser la desquamation de la peau et/ou stimuler le renouvellement épidermique et/ou lutter contre le vieillissement de la peau. Elle se rapporte aussi à des compositions pour favoriser la desquamation de la peau et/ou stimuler le renouvellement épidermique et donc lutter contre le vieillissement cutané intrinsèque et/ou extrinsèque, ainsi qu'à un procédé de traitement non thérapeutique de la peau destiné à favoriser la desquamation et/ou lutter contre le vieillissement de la peau.

15 La desquamation est un phénomène naturel lié au fait que l'épiderme, qui constitue la couche supérieure de la peau, est en constante régénération. L'épiderme est constitué de plusieurs assises de cellules, dont la plus profonde est l'assise basale constituée de cellules indifférenciées. Au cours du temps, ces cellules vont différencier et migrer vers la surface de l'épiderme en constituant les différentes assises de celui-ci, jusqu'à former à la surface de l'épiderme les cornéocytes qui sont des cellules mortes qui s'éliminent par desquamation. Cette perte en surface est compensée par la migration de cellules de l'assise basale vers la surface de l'épiderme. Il s'agit du renouvellement perpétuel de la peau. Une élimination forcée de la couche cornée accélère le renouvellement et permet de lutter contre le vieillissement.

25 Dans le même temps ces cellules poursuivent leur différenciation dont le dernier stade est le cornéocyte. Il s'agit en fait de cellules mortes qui constituent la dernière couche de l'épiderme, c'est à dire la couche la plus externe encore appelée *stratum corneum*.

30 Le vieillissement cutané résultant de facteurs intrinsèques ou extrinsèques se traduit par l'apparition de rides et ridules, par le jaunissement de la peau qui développe un aspect parcheminé accompagné de l'apparition de taches pigmentaires, par la désorganisation des fibres d'élastine et de collagène entraînant une perte d'élasticité, de souplesse et de fermeté ou par l'apparition de télangiectasies.

35

Certains de ces signes du vieillissement sont plus particulièrement liés au vieillissement intrinsèque ou physiologique, c'est-à-dire au vieillissement « normal » lié à l'âge ou chronobiologique, alors que d'autres sont plus spécifiques du vieillissement extrinsèque, c'est-à-dire du vieillissement provoqué d'une manière générale par l'environnement ; il s'agit plus particulièrement du photovieillissement dû à l'exposition au soleil, à la lumière ou à tout autre rayonnement.

L'invention s'intéresse au vieillissement intrinsèque ou physiologique ainsi qu'au vieillissement extrinsèque.

Les changements de la peau dus au vieillissement intrinsèque sont la conséquence d'une sénescence génétiquement programmée où interviennent des facteurs endogènes. Ce vieillissement intrinsèque provoque notamment un ralentissement du renouvellement des cellules de la peau, ce qui se traduit essentiellement par l'apparition d'altérations cliniques telles que la réduction du tissu adipeux sous-cutané et l'apparition de fines rides ou ridules, et par des changements histopathologiques tels qu'une augmentation du nombre et de l'épaisseur des fibres élastiques, une perte de fibres verticales de la membrane du tissu élastique, et la présence de grands fibroblastes irréguliers dans les cellules de ce tissu élastique.

Au contraire, le vieillissement extrinsèque entraîne des altérations cliniques telles que des rides épaisses et la formation d'une peau molle et tannée, et des changements histopathologiques tels qu'une excessive accumulation de matière élastique dans le derme supérieur et une dégénérescence des fibres de collagène.

On connaît dans l'art antérieur divers agents destinés à lutter contre le vieillissement cutané.

Ainsi, le brevet US-A-4603146 décrit l'emploi d'acide rétinoïque et de ses dérivés dans des compositions cosmétiques, en vue de lutter contre le vieillissement cutané.

Par ailleurs, de nombreux brevets et publications (voir par exemple la demande EP-A-413528) ainsi que de nombreuses compositions cosmétiques du commerce

enseignent l'emploi des α -hydroxyacides comme l'acide lactique, l'acide glycolique ou encore l'acide citrique pour traiter le vieillissement cutané.

On connaît enfin les β -hydroxyacides et plus spécialement l'acide salicylique ainsi
5 que ses dérivés pour leur propriétés desquamantes (voir les documents WO-A-93/10756 et US-A-4 767 750).

Tous ces composés ont une action contre le vieillissement de la peau en favorisant la desquamation, c'est-à-dire l'élimination des cellules « mortes »
10 situées à la surface de la couche cornée de l'épiderme. Cette propriété "desquamante" est aussi appelée, souvent à tort, propriété kératolytique.

Mais les composés de l'art antérieur présentent également des effets secondaires, qui consistent en des picotements, des tiraillements, des
15 échauffements et des rougeurs désagréables pour l'utilisateur.

On constate donc que subsiste le besoin d'agents antiviellissement ayant une action au moins aussi efficace que celle des composés de l'art antérieur, mais ne
20 présentant pas leurs inconvénients.

L'invention a pour but de pallier les inconvénients des solutions de l'art antérieur et de proposer une composition favorisant la desquamation de la peau et/ou stimulant le renouvellement épidermique, dont l'utilisation n'entraînerait pas de
25 picotements, de tiraillements, d'échauffements ou de rougeurs désagréables pour l'utilisateur.

La demanderesse a trouvé de manière inattendue que l'application d'une quantité efficace de dérivés particuliers de l'acide 10-hydroxy-2-décénoïque permet de favoriser la desquamation de la peau et/ou stimuler le renouvellement
30 épidermique donc de lutter contre le vieillissement.

Dans les publications de l'art antérieur les dérivés de l'acide 10-hydroxy-2-décénoïque sont connus pour leur propriété comme activateur du système immunitaire.
35

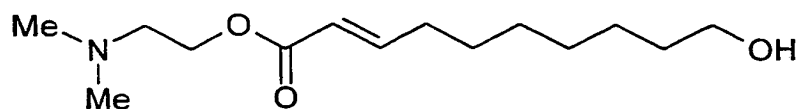
A la connaissance de la demanderesse, il n'a jamais été décrit dans l'art antérieur l'utilisation de dérivés de l'acide 10-hydroxy-2-décénoïque pour favoriser la

desquamation de la peau et/ou stimuler le renouvellement épidermique et donc lutter contre le vieillissement cutané intrinsèque et/ou extrinsèque.

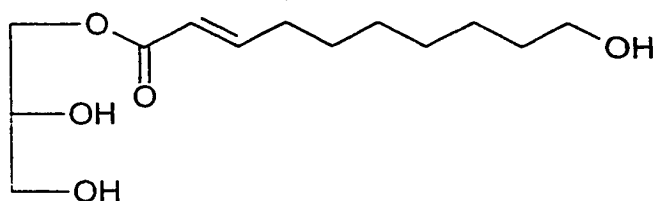
L'invention a donc pour premier objet l'utilisation dans une composition, d'une quantité efficace de dérivés de l'acide 10-hydroxy-2-décénoïque de formule décrites ci-dessous, le dérivé ou la composition étant destinés à favoriser la desquamation de la peau et/ou stimuler le renouvellement épidermique et donc lutter contre le vieillissement cutané intrinsèque et/ou extrinsèque.

L'invention concerne donc les composés de formules suivantes :

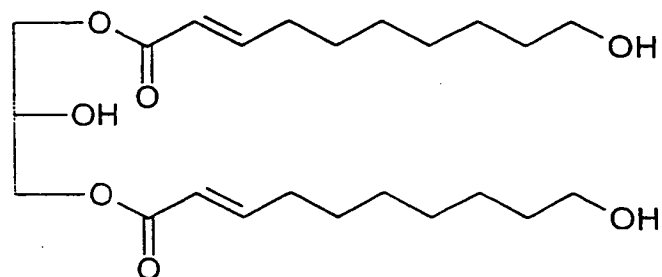
10-hydroxy-dec-2-énoate de 2-diméthylaminoéthyle de formule :



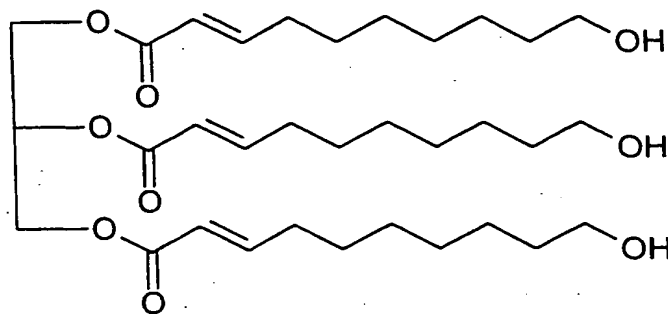
10-hydroxy-dec-2-énoate de 2,3-dihydroxypropyle de formule :



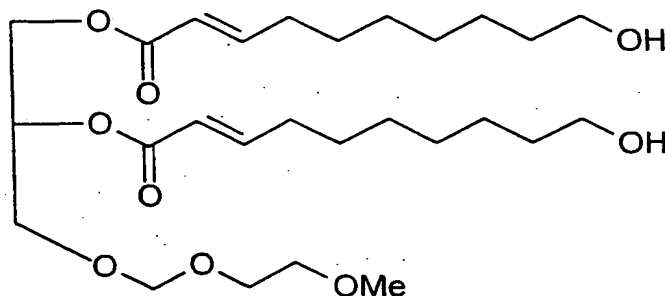
1,3-di-(10-hydroxy-dec-2-énoate) de 2-hydroxypropyle de formule :



1,2,3-tri-(10-hydroxy-dec-2-énoate) de propyle de formule :



1,2-di-(10-hydroxy-dec-2-énoate) de 3-[(2-méthoxy)-éthoxy-méthoxy]-propyle
de formule :



Par la suite dans le texte, le terme dérivés de l'acide 10-hydroxy-2-décénoïque s'entend comme désignant les composés ci-dessus décrits, d'origine naturelle ou synthétique, purifiés ou toute préparation les contenant.

Par origine naturelle, on entend un composé extrait de matériel naturel dans lequel il se trouve présent. Par origine synthétique on entend un composé préparé par synthèse chimique ou par biotechnologie.

Bien entendu, il est possible d'utiliser selon l'invention les dérivés de l'acide 10-hydroxy-2-décénoïque seuls ou en mélange.

De même, les dérivés de l'acide 10-hydroxy-2-décénoïque peuvent être utilisés sous leur forme Cis et/ou Trans.

La quantité de dérivés de l'acide 10-hydroxy-2-décénoïque utilisable selon l'invention, dépend bien évidemment de l'effet recherché et doit être en une quantité efficace pour favoriser la desquamation de la peau et/ou stimuler le renouvellement épidermique et donc lutter contre le vieillissement cutané intrinsèque et/ou extrinsèque.

A titre d'exemple la quantité de dérivés de l'acide 10-hydroxy-2-décénoïque utilisable selon l'invention peut aller par exemple de 0,001% à 10% et de préférence de 0,01% à 1% du poids total de la composition.

- 5 Selon un autre aspect, l'invention a pour objet une composition pour favoriser la desquamation de la peau et/ou stimuler le renouvellement épidermique et donc lutter contre le vieillissement cutané intrinsèque et/ou extrinsèque, comprenant au moins un dérivé de l'acide 10-hydroxy-2-décénoïque.
- 10 Dans la composition selon l'invention le dérivé de l'acide 10-hydroxy-2-décénoïque peut être présent en une quantité de 0,001% à 10% et de préférence de 0,01% à 1% du poids total de la composition.

- 15 Selon encore un autre aspect, l'invention a pour objet un procédé de traitement non thérapeutique pour favoriser la desquamation de la peau et/ou stimuler le renouvellement épidermique et donc lutter contre le vieillissement cutané intrinsèque et/ou extrinsèque, caractérisé en ce qu'on applique sur la peau une composition cosmétique comprenant au moins un dérivé de l'acide 10-hydroxy-2-décénoïque.

- 20 Ladite composition peut se présenter sous toutes les formes galéniques connues comme par exemple sous la forme d'une émulsion, notamment huile-dans-eau ou eau-dans-huile, voire sous la forme d'une émulsion multiple.
- Elle peut également se présenter sous forme d'une solution aqueuse, éventuellement gélifiée, ou sous forme d'une lotion, par exemple biphasée, d'une
- 25 crème, d'un lait, voire d'une mousse.

- Les compositions de l'invention peuvent être ingérées, injectées ou appliquées sur la peau (sur toute zone cutanée du corps), les cheveux, les ongles ou les
- 30 muqueuses (buccale, jugale, gingivale, génitale, conjonctive). Selon le mode d'administration, les compositions selon l'invention peuvent se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées.

- Pour une application topique sur la peau, la composition peut avoir la forme
- 35 notamment de solution aqueuse ou huileuse ou de dispersion du type lotion ou sérum, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou

inversement (E/H), ou de suspensions ou émulsions de consistance molle du type crème ou gel aqueux ou anhydres, ou encore de microcapsules ou microparticules, ou de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

5

Elles peuvent être également utilisées pour les cheveux sous forme de solutions aqueuses, alcooliques ou hydroalcooliques, ou sous forme de crèmes, de gels, d'émulsions, de mousses ou encore sous forme de compositions pour aérosol comprenant également un agent propulseur sous pression.

10

La composition selon l'invention peut aussi être une composition pour soins capillaires, et notamment un shampooing, une lotion de mise en plis, une lotion traitante, une crème ou un gel coiffant, une composition de teintures (notamment teintures d'oxydation) éventuellement sous forme de shampooings colorants, des lotions restructurantes pour les cheveux, une composition de permanente

15

(notamment une composition pour le premier temps d'une permanente), une lotion ou un gel antichute, un shampooing antiparasitaire, etc.

20

Pour l'injection, la composition peut se présenter sous forme de lotion aqueuse, huileuse ou sous forme de sérum. Pour les yeux, elle peut se présenter sous forme de gouttes et pour l'ingestion, elle peut se présenter sous forme de capsules, de granulés de sirops ou de comprimés.

Les quantités des différents constituants des compositions selon l'invention sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés.

25

Les compositions selon l'invention peuvent également consister en des préparations solides constituant des savons ou des pains de nettoyage.

30

Les compositions peuvent aussi être conditionnées sous forme d'une composition pour aérosol comprenant également un agent propulseur sous pression.

35

Lorsque la composition est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5% à 80% en poids, et de préférence de 5% à 50% en poids par rapport au poids total de la composition. Les huiles, les cires, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine cosmétique. L'émulsionnant et le coémulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de

0,3% à 30% en poids, et de préférence de 0,5 à 20% en poids par rapport au poids total de la composition. L'émulsion peut, en outre, contenir des vésicules lipidiques.

- 5 Lorsque la composition est une solution ou un gel huileux, la phase grasse peut représenter plus de 90% du poids total de la composition.

- Les compositions de l'invention peuvent être à usage cosmétique ou pharmaceutique. Préférentiellement, les compositions de l'invention sont des compositions à usage cosmétique.
- 10

- De façon connue, la composition cosmétique peut contenir également des adjuvants habituels dans le domaine cosmétique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les additifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les absorbeurs d'odeur et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans le domaine cosmétique, et par exemple de 0,01% à 10% du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse et/ou dans les sphérules lipidiques.
- 15 20

- Comme huiles ou cires utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles végétales (fraction liquide du beurre de karité, huile de tournesol), les huiles animales (perhydroqualène), les huiles de synthèse (huile de Purcellin), les huiles ou cires siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers), les cires d'abeille, de carnauba ou paraffine. On peut ajouter à ces huiles des alcools gras et des acides gras (acide stéarique). Comme émulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple le stéarate de glycérol, le polysorbate 60 et le mélange de PEG-6/PEG-32/Glycol Stéarate vendu sous la dénomination de Tefose^R 63 par la société Gattefosse.
- 25 30

- Comme solvants utilisables dans l'invention, on peut citer les alcools inférieurs, notamment l'éthanol et l'isopropanol, le propylène glycol.

- Comme gélifiants hydrophiles utilisables dans l'invention, on peut citer les polymères carboxyvinyliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides tels que l'hydroxypropylcellulose, les gommes naturelles et les argiles, et, comme
- 35

gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras comme les stéarates d'aluminium et la silice hydrophobe, éthylcellulose, polyéthylène.

5 La composition peut contenir d'autres actifs hydrophiles comme les protéines ou les hydrolysats de protéine, les acides aminés, les polyols, l'urée, l'allantoïne, les sucres et les dérivés de sucre, les vitamines hydrosolubles, les extraits végétaux et les hydroxyacides.

10 Comme actifs lipophiles, on peut utiliser le rétinol (vitamine A) et ses dérivés, le tocophérol (vitamine E) et ses dérivés, les acides gras essentiels, les céramides, les huiles essentielles, l'acide salicylique et ses dérivés.

15 Selon l'invention la composition peut associer au moins un composé de formule (I) à d'autres agents actifs. Parmi ces agents actifs, on peut citer à titre d'exemple :

- 20 - les agents améliorant la repousse et/ou sur le ralentissement de la chute des cheveux, et ayant déjà été décrits pour cette activité comme par exemple les esters d'acide nicotinique, dont notamment le nicotinate de tocophérol, le nicotinate de benzyle et les nicotinates d'alkyles en C₁-C₆ comme les nicotinates de méthyle ou d'hexyle, les dérivés de pyrimidine, comme le 2,4-diamino 6-piperidinopyrimidine 3-oxyde ou "Minoxidil" décrit dans les brevets US 4 139 619 et US 4 596 812, les agents favorisant la repousse des cheveux comme ceux décrits par la demanderesse dans la demande de brevet européen publiée sous le numéro 0648488 ;
- 25 - les agents modulant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée tels que l'acide rétinoïque et ses isomères, le rétinol et ses esters, la vitamine D et ses dérivés, les oestrogènes tels que l'oestradiol, l'acide kojique ou l'hydroquinone ;
- les antibactériens tels que le phosphate de clindamycine, l'érythromycine ou les
30 antibiotiques de la classe des tétracyclines ;
- les antiparasitaires, en particulier le métronidazole, le crotamiton ou les pyréthri-noïdes ;
- les antifongiques, en particulier les composés appartenant à la classe des imidazoles tels que l'éconazole, le kétoconazole ou le miconazole ou leurs sels,
35 les composés polyènes, tels que l'amphotéricine B, les composés de la famille des allylamines, tels que la terbinafine, ou encore l'octopirox ;
- les agents antiviraux tels que l'acyclovir ;

- les agents anti-inflammatoires stéroïdiens, tels que l'hydrocortisone, le valérate de bétaméthasone ou le propionate de clobétasol, ou les agents anti-inflammatoires non-stéroïdiens comme par exemple l'ibuprofène et ses sels, le diclofénac et ses sels, l'acide acétylsalicylique, l'acétaminophène ou l'acide glycyrrhizique ;
- les agents anesthésiques tels que le chlorhydrate de lidocaïne et ses dérivés ;
- les agents antiprurigineux comme la thénaldine, la triméprazine ou la cyproheptadine ;
- les agents kératolytiques tels que les acides α - et β -hydroxycarboxyliques ou β -cétocarboxyliques, leurs sels, amides ou esters et plus particulièrement les hydroxyacides tels que l'acide glycolique, l'acide lactique, l'acide salicylique, l'acide citrique et de manière générale les acides de fruits, et l'acide n-octanoyl-5-salicylique ;
- les agents anti-radicaux libres, tels que l' α -tocophérol ou ses esters, les superoxyde dismutases, certains chélatants de métaux ou l'acide ascorbique et ses esters ;
- les anti-séborrhéiques tels que la progestérone ;
- les antipelliculaires comme l'octopirox ou la pyrithione de zinc ;
- les antiacnéiques comme l'acide rétinoïque ou le peroxyde de benzoyle ;
- les extraits d'origine végétale, marine ou bactérienne.

A la liste ci-dessus, d'autres composés peuvent également être rajoutés, à savoir par exemple le Diazoxyde, la Spiroxazone, des phospholipides comme la lécithine, les acides linoléique et linolénique, l'acide salicylique et ses dérivés décrits dans le brevet français FR 2 581 542, comme les dérivés de l'acide salicylique porteurs d'un groupement alcanoyle ayant de 2 à 12 atomes de carbone en position 5 du cycle benzénique, des acides hydroxycarboxyliques ou cétocarboxyliques et leurs esters, des lactones et leurs sels correspondants, l'anthraline, des caroténoïdes, les acides eicosatétraénoïque et eicosatriénoïque ou leurs esters et amides, la vitamine D et ses dérivés, des extraits d'origine végétale ou bactérienne.

Ainsi, selon un mode particulier, la composition selon l'invention comprend également au moins un agent choisi parmi les agents antibactériens, les antiparasitaires, les antifongiques, les antiviraux, les anti-inflammatoires, les antiprurigineux, les anesthésiques, les kératolytiques, les anti-radicaux libres, les anti-séborrhéiques, les antipelliculaires, les antiacnéiques et/ou les agents

diminuant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée, les extraits d'origine végétale, marine ou bactérienne.

5 La composition pharmaceutique selon l'invention peut être administrée par voie parentérale, entérale ou encore par voie topique. De préférence, la composition pharmaceutique est administrée par voie topique.

L'invention est illustrée plus en détail dans les exemples suivants.

10 Exemple 1 : On étudie, dans cet exemple, la capacité de dérivés de l'acide 10-hydroxy-2-décénoïque à favoriser la desquamation.

Ce test de criblage *in vitro* d'un agent actif sur la desquamation est réalisé sur kératinocytes humains différenciés. Le principe du test repose sur le fait que la desquamation induit la libération de cornéocytes. Le pouvoir de desquamation du
15 produit testé va être d'autant plus grand que le nombre de cornéocytes libéré sera important.

Le protocole du test a été le suivant : à partir de biopsies de peau humaine, les kératinocytes obtenus par séparation de l'épiderme sont dissociés par action
20 enzymatique à la trypsine et mis en culture à la concentration de 2.10^5 cellules/ml. La croissance et la différenciation des kératinocytes a été obtenue par culture durant 10 à 20 jours en milieu spécifique. Puis, après élimination du milieu de culture, l'activité du produit à tester est évalué. Pour ce faire, deux prélèvements à T0 et T60 ont été réalisés, c'est-à-dire avant l'ajout du produit et 60 minutes après
25 cet ajout. Les prélèvements ainsi effectués ont été analysés au cytomètre de flux pour dénombrer la population de cornéocytes. Le cytomètre de flux permet de distinguer les populations de cornéocytes et de kératinocytes par traitement à l'acridine orange spécifique de l'ADN des cellules. Cette coloration est spécifique des kératinocytes puisque les cornéocytes normaux ne possèdent pas de noyaux
30 donc par d'ADN.

L'indice de détachement cellulaire est déterminé par la différence entre T60 et T0. La même mesure a été réalisée pour un témoin ne contenant pas de produit à tester car l'expérience produit inévitablement la libération de cornéocytes, même
35 en absence d'actifs.

Le test a été effectué avec des composés à la concentration de 5.10^{-5} M.

Les composés suivants ont été testés :

- 1,2,3-tri-(10-hydroxy-dec-2-énoate) de propyle,
 et 1,2-di-(10-hydroxy-dec-2-énoate) de 3-[(2-méthoxy)-éthoxy-méthoxy]-
 5 propyle,

Les résultats de cette étude sont résumés dans le tableau suivant :

composés à $5 \cdot 10^{-5}$ M	%**
Référence*	91,95
1,2,3-tri-(10-hydroxy-dec-2-énoate) de propyle	148,52
1,2-di-(10-hydroxy-dec-2-énoate) de 3-[(2-méthoxy)-éthoxy-méthoxy]-propyle	124,16

* Référence : Acide 2-hydroxy-5-octanoylbenzoïque connu comme favorisant la
 10 desquamation (Brevet FR-85-06953 de la demanderesse)

** : % d'activité par rapport au témoin constitué d'une culture identique en
 l'absence de composé.

Ces résultats montrent que l'activité des dérivés sur le détachement cellulaire est
 15 importante.

Exemple 2 : Exemples de formulations illustrant l'invention. Ces compositions ont
 été obtenues par simple mélange des différents composants.

20 Composition 1 : Lait pour le visage

- Huile de vaseline	7,0 g
- 1,2-di-(10-hydroxy-dec-2-énoate) de 3-[(2-méthoxy)-éthoxy-méthoxy]-propyle	1,0 g
- Monostéarate de glycéryle, stéarate de polyéthylène glycol (100 OE)	3,0 g
25 - Polymère carboxyvinylique	0,4 g
- Alcool stéarylique	0,7 g
- Protéines de soja	3,0 g
- NaOH	0,4 g
- Conservateur	qs
30 - Eau	qsp 100 g

Cette composition se présente sous forme d'un lait pour le visage, ayant de bonnes propriétés cosmétiques, et étant doux et confortable à utiliser.

Le pH de la composition est d'environ 5,5.

5 Composition 2 : Lotion

- 1,3-di-(10-hydroxy-dec-2-énoate) de 2-hydroxypropyle	0,5 g
- Palmitate d'éthyl-2 hexyle	10,0 g
- Cyclopentadiméthylsiloxane	20,0 g
- Butylène glycol	5,0 g
10 - Conservateur	qs
- Eau	qsp 100 g

Cette lotion, qui ne contient pas de tensioactif, favorise la desquamation de la peau.

15

Composition 3 : Lait

- Palmitate d'octyle	35,0 g
- Glycérine	2,0 g
- 1,2,3-tri-(10-hydroxy-dec-2-énoate) de propyle,	2,0 g
20 - Polymère réticulé acrylates C10-C30/alkylacrylates	0,1 g
- Triéthanolamine	0,1 g
- Acides aminés de blé	1,0 g
- Conservateur	qs
- Eau	qsp 100 g

25

Le lait obtenu, qui ne contient pas de tensioactif, possède de bonnes propriétés cosmétiques.

Composition 4 : Gel pour le visage

30 - Glycérine	10,0 g
- 1,2-di-(10-hydroxy-dec-2-énoate) de 3-[(2-méthoxy)-éthoxy-méthoxy]-propyle	2,0 g
- Cocoamphodiacétate de disodium	1,0 g
- Conservateur	qs
35 - Eau	qsp 100 g

Le gel obtenu possède de bonnes propriétés cosmétiques.

Composition 5 : Gel nettoyant à l'eau

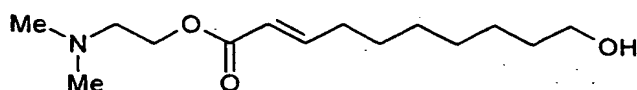
	- Butylène glycol	7,0 g
5	- Sarcosinate de lauroyl sodium	4,0 g
	- 1,2,3-tri-(10-hydroxy-dec-2-énoate) de propyle	5,0 g
	- Triéthanolamine	0,8 g
	- Carbomer	0,5 g
	- Conservateur	qs
10	- Eau	qsp 100 g

Le gel obtenu possède de bonnes propriétés cosmétiques.

REVENDICATIONS

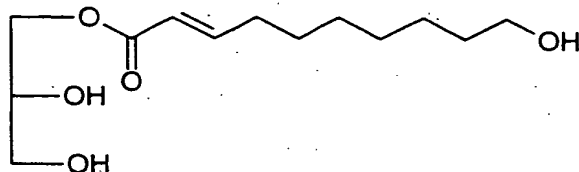
1. Utilisation dans une composition, d'une quantité efficace d'au moins un dérivé de l'acide 10-hydroxy-2-décénoïque choisi parmi les esters suivants :

5 10-hydroxy-dec-2-énoate de 2-diméthylaminoéthyle de formule :

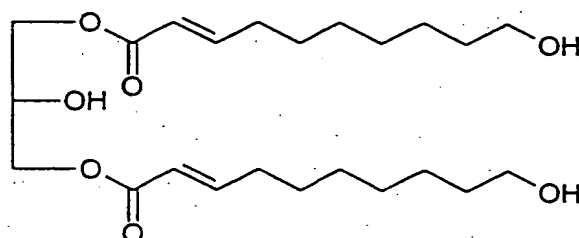


10-hydroxy-dec-2-énoate de 2,3-dihydroxypropyle de formule :

10.

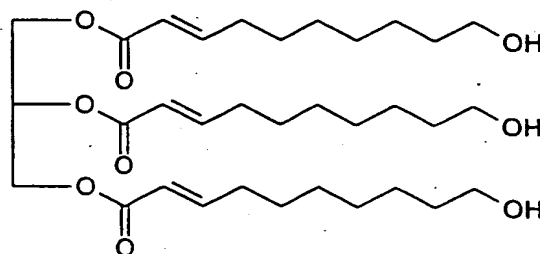


1,3-di-(10-hydroxy-dec-2-énoate) de 2-hydroxypropyle de formule :

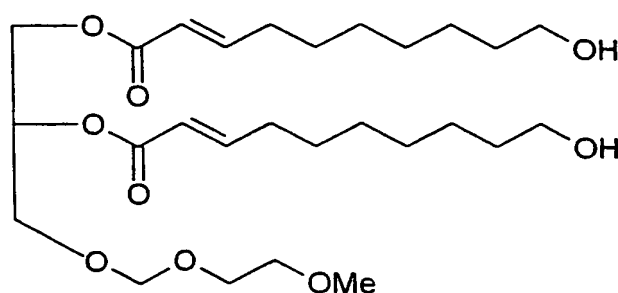


15

1,2,3-tri-(10-hydroxy-dec-2-énoate) de propyle de formule :



20 1,2-di-(10-hydroxy-dec-2-énoate) de 3-[(2-méthoxy)-éthoxy-méthoxy]-propyle de formule :



le dérivé ou la composition étant destinés à favoriser la desquamation de la peau et/ou stimuler le renouvellement épidermique et donc lutter contre le vieillissement cutané intrinsèque et/ou extrinsèque.

2. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que le dérivé de l'acide 10-hydroxy-2-décénoïque est utilisé en une quantité allant de 0,001% à 10% du poids total de la composition.

3. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le dérivé de l'acide 10-hydroxy-2-décénoïque est utilisé en une quantité allant 0,01% à 1% du poids total de la composition.

4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans une composition se présentant sous la forme d'une émulsion, d'une solution aqueuse, éventuellement gélifiée, d'une lotion notamment biphasée, d'une crème, d'un lait, d'une mousse.

5. Composition pour favoriser la desquamation de la peau et/ou stimuler le renouvellement épidermique et donc lutter contre le vieillissement cutané intrinsèque et/ou extrinsèque, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un dérivé de l'acide 10-hydroxy-2-décénoïque tel que défini dans l'une des revendications 1 à 4.

6. Procédé de traitement non thérapeutique pour favoriser la desquamation de la peau et/ou stimuler le renouvellement épidermique et donc lutter contre le vieillissement cutané intrinsèque et/ou extrinsèque, caractérisé en ce qu'on applique sur la peau une composition cosmétique telle que définie dans la revendication 5.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/02230

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! STN, Karlsruhe, DE abrégé 129: 85 846, XP002125395 abstract & JP 10 147514 A (POLA CHEMICAL IND., INC.) 2 June 1998 (1998-06-02) ---	1
A	FR 1 401 515 A (P. BOYER DE BELVEFER) 13 October 1965 (1965-10-13) ---	1
A	FR 2 073 240 A (N. GREDOIRE) 1 October 1971 (1971-10-01) ---	1
-/--		



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 December 1999

Date of mailing of the international search report

16/02/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo rd,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Glikman, J-F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/02230

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	S. HOWE ET AL: "Composition of freshly harvested and commercial royal jelly" JOURNAL OF APICULTURE RESEARCH, vol. 24, no. 1, 1985, pages 52-61, XP000863079	1
A	----- DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! STN abrégé 106: 55 626, XP002107315 abstract & JP 61 176510 A (POLA CHEM. IND., INC.) 8 August 1986 (1986-08-08)	1
A	----- DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! STN abrégé 111: 83 876, XP002107316 abstract & CN 87 100 420 A (QINGYUN MA) 13 January 1988 (1988-01-13)	1
A	----- DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! STN abrégé 68: 89829, XP002107317 abstract & CS 123 434 A (V. KANTNER) 15 June 1967 (1967-06-15) -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/02230

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 10147514 A	02-06-1998	NONE	
FR 1401515 A	13-10-1965	NONE	
FR 2073240 A	01-10-1971	NONE	
JP 61176510 A	08-08-1986	NONE	
CN 87100420 A		NONE	
CS 123434 A		NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den e Internationale No

PCT/FR 99/02230

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K7/48

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! STN, Karlsruhe, DE abrégé 129: 85 846, XP002125395 abrégé & JP 10 147514 A (POLA CHEMICAL IND., INC.) 2 juin 1998 (1998-06-02) ---	1
A	FR 1 401 515 A (P. BOYER DE BELVEFER) 13 octobre 1965 (1965-10-13) ---	1
A	FR 2 073 240 A (N. GREDOIRE) 1 octobre 1971 (1971-10-01) ---	1
-/-		

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

13 décembre 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

16/02/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Glikman, J-F

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den e Internationale No

PCT/FR 99/02230

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	S. HOWE ET AL: "Composition of freshly harvested and commercial royal jelly" JOURNAL OF APICULTURE RESEARCH, vol. 24, no. 1, 1985, pages 52-61, XP000863079 ---	1
A	DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! STN abrégé 106: 55 626, XP002107315 abrégé & JP 61 176510 A (POLA CHEM. IND., INC.) 8 août 1986 (1986-08-08) ---	1
A	DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! STN abrégé 111: 83 876, XP002107316 abrégé & CN 87 100 420 A (QINGYUN MA) 13 janvier 1988 (1988-01-13) ---	1
A	DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! STN abrégé 68: 89829, XP002107317 abrégé & CS 123 434 A (V. KANTNER) 15 juin 1967 (1967-06-15) -----	1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Den e Internationale No

PCT/FR 99/02230

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
JP 10147514 A	02-06-1998	AUCUN	
FR 1401515 A	13-10-1965	AUCUN	
FR 2073240 A	01-10-1971	AUCUN	
JP 61176510 A	08-08-1986	AUCUN	
CN 87100420 A		AUCUN	
CS 123434 A		AUCUN	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ BLACK BORDERS

☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)